

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 山口 順子

### 論文題目

Prediction of delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma.

### 論文内容の要旨

【目的】 B 細胞リンパ腫(B cell lymphoma; BCL)に対する自家末梢血造血幹細胞移植(auto-PBSCT)を併用した大量化学療法(HDT/PBSCT)は、再発・難治性例における有力な標準的救援療法の一つである。auto-PBSCT 後の血球生着は治療成績や治療関連毒性に関わる重要な因子である。一般的には血球生着のために CD34 陽性細胞を  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  以上輸注することが推奨されている。しかし十分量の CD34 陽性細胞を輸注した場合であっても、一部に好中球の生着に比べ血小板生着が大幅に遅延する症例が存在する。auto-PBSCT 後の血小板生着遅延の実態についてはこれまでにほとんど検討されておらず、そのリスク因子も確立されていない。

本研究では、auto-PBSCT 後 60 日を経過しても血小板生着が得られない症例を delayed platelet engraftment (DPE)と定義し、DPE をもたらすリスク因子の抽出、またそれを用いた DPE の予測システムについて多施設共同研究によって、後方視的に検討した。

【方法】 2000 年 1 月から 2017 年 11 月に京都血液臨床研究グループ(KOTOSG)に所属の 5 施設において初回 auto-PBSCT を施行した BCL の 144 例を対象とし、後方視的検討を行った。Auto-PBSCT 後、末梢血中好中球が  $500/\mu\text{L}$  以上まで回復した時点を好中球生着日、血小板数が 5 万/ $\mu\text{L}$  を超えた時点を血小板生着日と定義した。背景因子の検討は Fisher exact test または Mann-Whitney U test で行い、血小板生着のリスク因子の単変量、多変量解析はそれぞれ Gray test、Fine-Gray 比例ハザード回帰を使用した。全ての解析は両側検定で行い、有意水準は 5%とした。

【結果】 観察期間は 930 日(25-5272 日)、144 例のうち 143 例に好中球生着が得られ(生着日数の中央値 10 日[4-41 日])、139 例に血小板生着が得られた(中央値 19 日[10-1125 日])。14 例が DPE と判定された(中央値 137 (82-1125) vs. 18 (10-41)日,  $p < 0.001$ )。DPE 群ではわずかに好中球生着も遅延する傾向にあったが有意ではなく、臨床的な問題ともならない相違であった。DPE 群は非 DPE 群と比較し、移植時の臨床病期が進行している例、幹細胞採取日数に 3 日以上を要した例、幹細胞採取時の末梢血中リンパ球数(PA-ALC)が  $1000/\mu\text{L}$  未満であった例が有意に多かった(それぞれ  $p = 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p = 0.04$ )。血小板生着に影響を及ぼす因子に関する多変量解析では、幹細胞採取日数に 3 日以上を要したこと、輸注 CD34 陽性細胞数が  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  未満であったこと、幹細胞採取時の PA-ALC が  $1000/\mu\text{L}$  未満であったことの 3 項目が有意なリスク因子として抽出された。これらのリス

ク因子を各 1 点としてスコア化し、low risk(0 点)、intermediate (1 点)、high (2 点)、very high risk (3 点)の 4 群としたところ、血小板生着日数の中央値はそれぞれ、low risk (n=28): 15 日、intermediate risk (n=83): 19 日、high risk (n=29): 31 日、very high risk (n=4): 148 日と有意な群間差を認め、本スコアリングモデルによって血小板生着日を予見しうる層別化が可能であることが明らかになった (p < 0.001)。

【考察】 auto-PBSCT を受けた症例の約 1 割において、好中球生着に比して血小板生着の大幅な遅延が認められた。血球生着遅延のリスク因子としては輸注 CD34 陽性細胞数がよく知られており、今回の検討でもリスク因子の一つとして抽出されたが、DPE 群と非 DPE 群との比較では有意差は検出されなかった。それゆえ、CD34 陽性細胞数だけではなく複数のリスク因子によるスコアリングシステムの構築が必要である。

過去の化学療法や放射線照射、腫瘍の骨髄浸潤等による骨髄微小環境の障害が血球生着遅延をもたらすとの報告があるが、今回の解析では治療歴による差は検出されなかった。一方、幹細胞採取に要した日数および幹細胞採取時の PA-ALC と血小板生着の関連を示したものはこれまで報告が無く、本研究が初めての報告である。幹細胞採取日数(3 日以上)、輸注 CD34 陽性細胞数( $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  未満)、幹細胞採取時の PA-ALC( $1000/\mu\text{L}$  未満)の 3 項目を使用した予測システムは、auto-PBSCT 後の血小板生着成績を層別化することができた。これらの 3 項目はいずれも日常診療で簡便に評価可能であり、臨床的に有用であると考えられる。近年本邦でも保険承認された CXCR4 拮抗薬である plerixafor を使用した幹細胞採取の場合、より幼若な幹細胞を効率的に採取可能であることが知られているが、高額薬品であり全例に対して使用することは医療経済的な問題がある。本研究で確立したスコアリングシステムを用いることで事前に血小板生着遅延が予測される症例を的確に選別し、plerixafor を併用することで DPE のリスクを低減させることが可能かもしれない。

【結論】 本研究により、幹細胞採取日数(3 日以上)、輸注 CD34 陽性細胞数( $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  未満)、幹細胞採取時の PA-ALC( $1000/\mu\text{L}$  未満) が、auto-PBSCT 後の DPE に対する独立したリスク因子となることを見出した。また、これら 3 項目を組み合わせることにより、auto-PBSCT 後 DPE が予測可能な臨床的有用性の高いスコアリングモデルの開発に成功した。